

氏 名	井上 英俊
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 6141 号
授 与 報 告 番 号	甲第 3461 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Clinical Value of Exogenous Factor XIII for Prolonged Air Leak Following Pulmonary Lobectomy: A Case Control Study (肺葉切除後の遷延性肺瘻に対する血液凝固第 XIII 因子製剤の有効性)
論 文 審 査 委 員	主 査 末廣 茂文 教授 副 査 平田 一人 教授 副 査 首藤 太一 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

肺切除後の遷延性肺瘻は胸部外科領域において在院日数延長、合併症増加など治療に難渋する。肺癌肺葉切除後の遷延性肺瘻に対する外因性血液凝固第 XIII 因子製剤の治療効果について検討した。

【対象】

2007 年 7 月から 2014 年 3 月までに大阪市立大学医学部附属病院で肺葉切除及び縦隔郭清を施行された原発性肺癌患者 297 例を対象とした。

【方法】

対象中 90 名で術翌日に肺瘻を認めた。男性 72 名、年齢中央値 67 歳、喫煙者 76 名。術後 5 日未満で肺瘻が自然停止した (SR 群) のは 53 名。5 日以上肺瘻が遷延した 37 名を PAL 群とし、同意を得て外因性 XIII 因子製剤 24ml を 5 日間経静脈的に投与した。XIII 因子製剤投与 5 日以内に肺瘻が停止した 26 名を EF 群、停止を認めなかった 11 名を inEF 群とした。臨床的因子を各群間で比較検討し、血漿 XIII 因子活性の cut-off 値を求めた。

【結果】

SR 群と PAL 群の 2 群間で年齢、性別、BMI、喫煙、DM、呼吸機能、背景肺、切除部位、胸腔内癒着の有無に有意差を認めなかった。周術期 XIII 因子の低下率は SR 群 (33%) が PAL 群 (22%, $p=0.044$) や inEF 群 (14%, $p=0.048$) と比較して有意に大きかった。EF 群は inEF 群に比して有意に若年 (68 対 72 歳, $p=0.018$)、高 BMI 値 (21.4 対 18.7, $p<.001$) であった。年齢、BMI と術後 XIII 因子活性に有意な相関関係は認めなかったが、術後 XIII 因子活性は EF 群が inEF 群と比べて低値であり (74%対 91%, $p=0.030$)、inEF 群は内因性血漿 XIII 因子の消費低下が考えられた。外因性 XIII 因子製剤の有効性に関する術後 5 日目の血漿 XIII 因子活性の cut-off 値は 86%であった。

【結論】

肺葉切除後の遷延性肺瘻の原因として、外因性 XIII 因子投与で創傷治癒する血漿 XIII 因子不足と内因子消費低下の 2 つの機序が示唆された。外因性 XIII 因子投与に対する術後血漿 XIII 因子活性の cut-off 値は 86%であった。前方視的研究により遷延性肺瘻の創傷治癒に対して外因性血液凝固第 XIII 因子製剤の有効性の検討が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺切除後の遷延性肺瘻は胸部外科領域において合併症増加、在院日数延長などの原因となる。その治療は再手術、胸膜癒着術などが適応となるが時に難渋する。本論文は肺癌肺葉切除後の遷延性肺瘻に対する外因性血液凝固第 XIII 因子製剤の肺瘻停止効果について検討することを目的としたものである。

対象は 2007 年 7 月から 2014 年 3 月までに大阪市立大学医学部附属病院で肺葉切除及び縦隔郭清を施行された原発性肺癌患者 297 例であった。対象中 90 名 (30%) で術翌日に肺瘻を認め、その内訳は男性 72 名、年齢中央値 67 歳、喫煙者 76 名であった。術後 5 日未満で肺瘻が自然停止したものは

53名(SR群)であった。5日以上肺瘻が遷延した37名を肺瘻遷延(PAL)群とし、同意を得て血漿XIII因子活性を測定した後、外因性XIII因子製剤24mlを5日間経静脈的に投与した。外因性XIII因子製剤投与5日以内に肺瘻が停止した26名を有効(EF)群、停止しなかった11名を無効(inEF)群とした。臨床的因子を各群間で比較検討し、ROC解析により肺瘻停止効果における外因性血漿XIII因子製剤投与のcut-off値を求めた。

結果はSR群とPAL群の2群間で年齢、性別、BMI、喫煙、糖尿病、呼吸機能、背景肺、切除部位、胸腔内癒着の有無に有意差を認めなかったが、周術期XIII因子の低下率はSR群(33%)でPAL群(22%、 $p=0.044$)やinEF群(14%、 $p=0.048$)と比較して有意に大きかった。すなわち、自然停止群では遷延群に比べてより内因性血漿XIII因子が有効活用されていることが示唆された。一方、EF群はinEF群に比して有意に若年(68対72歳、 $p=0.018$)、高BMI値(21.4対18.7、 $p<0.001$)であったが、年齢、BMIと術後XIII因子活性に有意な相関関係を認めなかった。術後XIII因子活性はEF群でinEF群に比し低値であり(74%対91%、 $p=0.030$)、EF群では内因性XIII因子活性の不足、およびinEF群では内因性血漿XIII因子の消費低下が肺瘻遷延の機序と考えられた。ROC解析からは外因性XIII因子投与の有効性に関する術後5日目の血漿XIII因子活性のcut-off値は86%であった。

以上の結果から、原発性肺癌症例における肺葉切除後の遷延性肺瘻の原因として、外因性XIII因子投与で治癒する血漿XIII因子不足と内因性XIII因子の消費低下という2つの機序があることが示唆された。更に、遷延性肺瘻に対する外因性XIII製剤の有効性が示された。

本論文は肺癌肺葉切除後における遷延性肺瘻の治癒機転に関する興味深い知見を示すと共に、遷延性肺瘻に対する外因性XIII因子製剤の有効性を示唆するものであり、外因性XIII因子製剤投与基準の新規提案を含め、肺癌肺葉切除の遷延性肺瘻の診断と治療に寄与する点が大であると考えられた。よって、本研究者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。